

**Schädigungen der Hörfunktion
infolge der Behandlung
mit Streptomycies-Antibiotika**

Brigitte Hüsge

1964

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. R. MITTERMAIER)

SCHÄDIGUNGEN DER HÖRFUNKTION
INFOLGE DER BEHANDLUNG MIT
STREPTOMYCES - ANTIBIOTIKA

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
in der Zahnmedizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Brigitte Hüsges geb. Walser
aus Konstanz

1963

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Prof. Dr. G. Rossberg
Korreferent : Prof. Dr. J. Frey
Mündliche Prüfung : 4. Mai 1964



Übersicht

I. Einleitung

II. Literaturübersicht

III. Eigene Untersuchungen

- A) Einteilung der Patienten
- B) Ausgangshörvermögen der Patienten
- C) Hörschädigung während der SM.-Behandlung
 - 1.) Miscomycin/Stellamycin-Gruppe
 - 2.) Protothenat-Gruppe
 - 3.) Kanamycin-Gruppe

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literatur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. E i n l e i t u n g

Das von WAKSMAN, SCHATZ und BUGIE 1944 entdeckte Streptomycin ist aus der Tuberkulose-Therapie nicht wegzudenken, obwohl bei der länger dauernden Verabreichung unangenehme Nebenerscheinungen vor allem an beiden Teilen des VIII. Hirnnerven auftreten können.

HINSHAW und FELDMAN sowie BROWN und HINSHAW wiesen 1945 bzw. 1946 als erste auf diese toxische Nebenwirkung des Streptomycins hin. Andere Arbeiten folgten und berichten über die gleichen Erfahrungen.

Die Bemühungen, durch verschiedene Zusätze die Verträglichkeit des Streptomycins zu steigern, brachten ebenso wie die Einführung neuer Antibiotika aus der Reihe der Streptomycine keinen sicheren Erfolg. Nach wie vor sind während einer Streptomycin-Medikation regelmässige Kontrollen der Vestibularis- und Cochlearisfunktion nötig, um das Auftreten einer toxischen Schädigung des VIII. Hirnnerven frühzeitig zu erkennen und um durch Dosis- oder Präparat-änderung eine schwerere Schädigung dieser Sinnesorgane zu vermeiden.

In der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. R. Mittermaier) wurden in Zusammenarbeit mit der II. Medizinischen Universitätsklinik, Frankfurt/M. (Direktor: Prof. Dr. J. Frey) an Patienten, die wegen einer Tuberkulose mit Streptomyces-Antibiotica behandelt wurden, regelmässig Vestibularis- und Cochleariskontrollen durchgeführt (1958-1960). Die Ergebnisse der Vestibularisprüfungen wurden von Frl. M. Gerlach in einer vorausgegangenen Dissertation ausgewertet. Die Ergebnisse der Cochlearisuntersuchungen werden wiedergegeben und diskutiert. Sie sollen über Zeitpunkt des Auftretens und Grad einer Schädigung der Hörfunktion im Verlauf einer Behandlung mit Streptomyces-Antibiotica Aufschluss geben und zur Klärung der Frage beitragen, ob verschiedene Verbindungen einer Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Mischung zu gleichen Teilen und Kanamycin eine unterschiedliche Ototoxizität haben.

II. Literaturübersicht

Während der Behandlung mit Präparaten aus der Reihe der Streptomycine können als Nebenerscheinungen Schädigungen der Organe des VIII.Hirnnerven, des Vestibular- und Cochlearapparates, auftreten.

Die Störungen am Vestibularapparat treten zuerst ein und äussern sich subjektiv in Schwindelerscheinungen, Sehstörungen, Übelkeit und Erbrechen. Objektiv weist das Auftreten des Spontannystagmus und eine abweichende vestibuläre Reaktion bei der experimentellen Prüfung auf eine Schädigung des Vestibularapparates hin. Im allgemeinen treten diese Vestibularisschäden in den ersten Wochen der Streptomycin-Medikation (also nach 20 bis 30 g Streptomycin) auf. Sie können nach Beendigung der Streptomycin-Therapie wieder zurückgehen. Schwere irreparable Schäden entstehen meist nur dann, wenn die Streptomycin-Behandlung auch noch nach dem Auftreten von Zeichen einer Schädigung fortgesetzt wird (COHEN et al.; CLINE et al.; BLOHMKE; FARRINGTON et al.; WECHSELBERG; MAYER; HÖH).

Die Störungen am Cochlearapparat werden im allgemeinen erst später festgestellt. Das Ohrsausen von oft klingendem Charakter stellt häufig das erste subjektive Zeichen einer Cochlearisschädigung dar. Ihm folgt fast immer eine Hörminderung (OMBREDANNE), die sich bei der Hörprüfung als Schallempfindungsschwerhörigkeit zu erkennen gibt und bis zur Taubheit fortschreiten kann. Der Hörverlust betrifft zunächst vor allem die hohen Frequenzen. Er nimmt von etwa 2000 Hz an mit der Höhe der Frequenz zu. Der Hauptsprachfrequenzbereich wird erst verhältnismässig spät von der Schädigung erfasst.

Während die Vestibularisschäden in den ersten Wochen einer Streptomycin-Behandlung (nach 20 bis 30 g Streptomycin) auftreten, lässt sich für die Cochlearisschäden kein konstanter Zeitpunkt festlegen. Die Hörschäden können sich noch Wochen und Monate nach Beendigung der Streptomycin-Therapie einstellen und noch fortschreitende Tendenz zeigen, die sogar bis zur Taubheit führen kann (JATHO; RÜEDI; CAWTHORNE; COHEN et al.; LUMSDEN, POWELL; MAHADY et al.;).

Die Cochlearisschädigungen, die durch Streptomycin einmal hervorgerufen wurden, besitzen also einen schleichenden Charakter und eher die Tendenz des Fortschreitens als der Rückbildung. Stärkere Schäden können aufgrund der Erfahrungen fast immer als irreversibel angesehen werden (GLORIG; DON und GREGORY; FALKENPLETH).

Es werden verschiedene Faktoren, die das Auftreten von Vestibularis- und Cochlearisschädigungen beeinflussen können, diskutiert:

a) Art des Streptomyces-Präparates:

Bei einer Streptomycin-Medikation finden sich hauptsächlich Vestibularisschäden, dagegen bei der Verabreichung von Dihydrostreptomycin, also der katalytisch reduzierten Form des Streptomycins, vor allem Störungen des Cochlearapparates (KRAHL et al.; CAWTHORNE und RANGER; COHEN et al.; O'CONNOR et al.; BROWN und HINSHAW; FOWLER, FEIND).

Das Zahlenverhältnis von Vestibularis- zu Cochlearisschäden wird nach Streptomycinsulfat mit 2:1, nach Dihydrostreptomycin mit 1:2 angegeben (MAHADY und Mitarbeiter; LUMSDEN, POWELL; COHEN et al.; HECK et al.;).

GLORIG und KUHN haben beobachtet, dass bei der Behandlung mit Dihydrostreptomycin eine Schwerhörigkeit später auftritt als bei der Streptomycin-Behandlung. Auch die Vestibularisstörungen treten nach Dihydrostreptomycin verzögert ein.

Mischungen von Streptomycin und Dihydrostreptomycin wirken sich wesentlich günstiger auf den Vestibularapparat als auf den Cochlearapparat aus (LUMSDEN; WIER et al.;).

Es wird berichtet, dass die Anwendung von Streptomyces-Präparaten, die Pantothensäure enthalten, bei gleicher therapeutischer Wirksamkeit weniger Innenohrschäden zur Folge haben. Es sollen nur dann noch Schäden der Labyrinthfunktion auftreten, wenn extrem hohe Dosen verabreicht werden müssen (GLOGOWSKI; SIMON et al.; BENITZ).

Eine ausserordentlich hohe Ototoxizität zeigt Kanamycin (PROST und Mitarbeiter; EVERBERG; LECCA et al.; LUSTBERG und HAMBURGER).

KRAHL fand im Tierversuch eine wesentlich herabgesetzte Cochlearis-Toxizität des Kanamycins bei gleichzeitigen Gaben von Ascorbinsäure. TSCHIKIREN beobachtete an Meerschweinchen, dass die durch Streptomycin und Neomycin hervorgerufenen Hörstörungen durch gleichzeitige Verabreichung von Vitamin A hintangehalten werden. Da

Streptomycin und Neomycin die Sinneszellen des Cortischen Organs schädigen (RÜEDI et al.; CAUSSE) ist anzunehmen, dass sich die Schutzwirkung von Vitamin A auf die Haarzellen erstreckt.

b) Dosis der Streptomyces-Antibiotika:

Das Auftreten der Vestibularis- und Cochlearisschäden ist von der Tagesdosis abhängig (FOWLER und FEIND; LUMBSDEN). Mit steigender Dosis nimmt die Häufigkeit der Beschwerden bzw. Störungen von seiten des Vestibularis und Cochlearis zu.

Ausserdem besteht ein Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis der Streptomycine und der toxischen Beeinflussung des Vestibularapparates. Eine langdauernde Behandlung mit einer geringen Dosis wirkt ebenso toxisch wie eine kürzere mit einer höheren Dosis (BARR; THOMAS; O'CONNOR; HANSON). Bei einer kurz dauernden Behandlung mit Streptomycinen ist die Schädigung des Vestibularis trotz sehr hoher Dosen gering. (BARR).

Für das Auftreten eines Hörschadens lässt sich kein klarer Zusammenhang zur Gesamtdosis der Streptomyces-Antibiotika feststellen (RÜEDI). Wochendosen von 3-4 g Kanamycin schädigen im allgemeinen den Cochlearapparat nicht. Aber in Fällen von gestörter Nierenfunktion und in Fällen von schon bestehender Schwerhörigkeit kommt es häufig zu irreversiblen Hörschäden nach Wochendosen über 4 g Kanamycin und hohen Gesamtdosen (HEILMEYER).

c) Applikationsform des Streptomyces-Präparates:

Störungen der Funktion im Bereich des VIII. Hirnnerven werden nach intramuskulärer, nach intravenöser und nach intrathekaler Applikation von Streptomycin und Dihydrostreptomycin beobachtet. Der Grad der Toxizität des Streptomyces-Präparates ist allerdings abhängig von der Art der Applikation. Für die intrathekale Verabreichung ist die toxische Grenzdosis für Streptomycin und Dihydrostreptomycin wesentlich kleiner als für die intravenöse und besonders die intramuskuläre Applikation (JATHO; GRAF). Ausserdem tritt die Schädigung bei intrathekaler Applikation wesentlich früher ein. Intrathekal führt Dihydrostreptomycin fast immer zu einer irreversiblen hochgradigen Schwerhörigkeit oder sogar Taubheit (VAN GOLDSSENHOVEN, STEVENS; GRAF; RANTA).

Seitenverschiedene Schädigungen des Cochlearapparates werden vor allem nach intrathekaler Applikation der Streptomycine beobachtet (JATHO).

d) Disposition der Patienten:

Für die Schädigung des Innenohres ist der Streptomycin-Spiegel im Blut von Bedeutung. Deshalb ist neben der Dosierung nach g SM/Tag besonders die Dosierung nach g SM/kg Körpergewicht wesentlich. Die Dosis von 24 mg SM/kg Körpergewicht soll schon annähernd bei 50% der Patienten schädigende Einflüsse auf den Cochlearis besitzen, während bei 24-50 mg SM/kg Körpergewicht 86% der Patienten eine Labyrinthschädigung erleiden (GRAF). Dagegen wird für die Dosis unter 20 mg SM/kg Körpergewicht und Tag keine Hörschädigung angegeben (GREVEN).

Die Ausscheidung der Streptomyces-Antibiotika erfolgt durch die Niere, deshalb ist eine intakte Nierenfunktion während einer Streptomycin-Behandlung von grosser Bedeutung. Bei normaler Nierenfunktion wird erst bei relativ hohen Streptomycin-Mengen das Auftreten von Schäden an Vestibularis und Cochlearis beobachtet, während sich bei Patienten mit Nierenschäden schon bei sehr niedrigen Dosen Streptomycin Labyrinthstörungen zeigen (BARR; GRAF; KUHN). Bei diesen Patienten wird sich infolge der verzögerten bzw. behinderten Streptomycin-Ausscheidung eine Kumulation des Streptomycins einstellen, die auch bei geringer Dosierung zu einem gefährlichen Anstieg des Blutspiegels führen kann. Diese hohen Konzentrationen von Antibiotika im Serum bilden die Voraussetzung für die Entstehung schwerster Schäden (Schwerhörigkeit, Vestibularisausfall) durch ausserordentlich kleine, sonst gut verträgliche Dosen. (KRAHL)

Die Anfälligkeit eines bereits geschädigten Ohres gegenüber der toxischen Wirkung der Streptomyces-Antibiotika ist sicherlich grösser als die eines gesunden Ohres (BLOHMKE; HANSON; VYSLONZIL). Besonders für die Schädigung der Hörfunktion scheint die individuelle Überempfindlichkeit gegenüber Streptomycin von Bedeutung zu sein. Denn im Cochlearapparat stehen die Ausfälle nicht in fester zahlenmässiger Beziehung zu Streptomycin-Dosis und Behandlungsdauer. So kam es bei einem Teil der Patienten trotz hoher Dosierung zu keiner bzw. nur geringer Schädigung des Hörapparates, während bei anderen Patienten, die nur mit geringen Dosen behandelt wurden, schon erhebliche Schädigungen nachgewiesen werden konnten (OMBREDANNE; ESCHER; BLOCH).

Über den Verlauf einer durch Streptomycin hervorgerufenen Innenohrschädigung werden folgende Erfahrungen mitgeteilt:

Der Zeitpunkt des Auftretens von Vestibularis- und Cochlearisschäden ist unterschiedlich.

Vestibularisschäden können sich schon sehr frühzeitig im Verlauf einer Streptomycin-Behandlung bemerkbar machen. Sie sind nach dem sofortigen Absetzen des Präparates oder auch nach Dosis- bzw. Präparatänderung meist wieder rückläufig. Spätschäden, d.h. Schäden, die erst nach Beendigung der Streptomycin-Medikation auftreten, sind relativ selten (BARR; CHASE und DOMON). Anders verhalten sich dagegen die Cochlearisstörungen. Sie beginnen häufig nach den Vestibularisstörungen und zwar erst nach Beendigung der Streptomycin-Therapie. Sie haben oft auch dann noch eine fortschreitende Tendenz (RÜEDI; GLORIG; OMBREDANNE).

Die Prognose der Vestibularis- und Cochlearisstörungen, die durch Streptomycin verursacht wurden, ist also unterschiedlich. Vestibularisschäden gehen nach Beendigung der Streptomycin-Therapie im allgemeinen wieder zurück. Es kann sogar die Funktionstüchtigkeit des Gleichgewichtsapparates voll wiederkehren (JONGKEES; HÖH; HECK;). Schwerste Schädigungen oder gar Totalausfall des Vestibularis gelten dagegen als irreversibel (JATHO).

Die Aussichten für die Besserung einer Schwerhörigkeit, die während und nach Beendigung einer Streptomycin-Behandlung erworben wurde, sind wesentlich ungünstiger. ARONOVIC berichtet von drei Fällen, bei denen er eine Besserung beobachten konnte. Ein vollkommener Funktionsausfall des Cochlearis, also eine Streptomycin-Taubheit, ist immer irreversibel (GLORIG; DON und GREGORY; FALKENFLETH).

Um bei einer Behandlung mit Kanamycin und auch Streptomycin schwere Gehörschädigungen nicht entstehen zu lassen, werden Hörkontrollen nach jeweils 10-20 g und beim Auftreten von Ohrensausen oder einer im Audiogramm feststellbaren Hörminderung in den oberen Frequenzen das sofortige Abbrechen der Therapie empfohlen (RADENBACH, HAUCK und ROSSBERG).

III. Eigene Untersuchungen

Die Untersuchungen sollen Aufschluss geben über den Zeitpunkt des Auftretens sowie Grad und Schwere einer Beeinflussung des Cochlearis durch Streptomycies-Antibiotika.

Da die Dosierung und Anwendungsweise der Streptomycies-Antibiotika die toxische Wirkung auf den VIII.Hirnnerv entscheidend beeinflusst, ist das Einhalten eines einheitlichen Behandlungsplanes Voraussetzung für eine solche Vergleichsuntersuchung.

Es werden hier die Ergebnisse der Cochlearisprüfung von 190 vergleichbaren Tuberkulose-Patienten (105 Männer, 85 Frauen, vorwiegend Patienten der II. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main, Direktor: Prof. Dr. J. Frey) ausgewertet.

Die Kontrolluntersuchungen der Hörfunktion wurden vor, während der Behandlung mit Miscomycin/Stellamycin bzw. Protothenat bzw. Kanamycin jeweils nach 10-20 g und nach Beendigung der Tuberkulose-Therapie durchgeführt. Sie erstreckten sich auf die Feststellung der Hörschwelle in a) db und Frequenz

b) Hörweite für Umgangs- und Flüstersprache.

A) Einteilung der Patienten:

Die 190 Tuberkulose-Patienten wurden nach Art des verabreichten Streptomycin-Präparates in drei Gruppen unterteilt:

- I. Gruppe: 92 Patienten, die Miscomycin bzw. Stellamycin erhielten,
- II. Gruppe: 29 Patienten, die Protothenat erhielten,
- III. Gruppe: 69 Patienten, die Kanamycin erhielten.

Innerhalb dieser Gruppen wurde nochmals unterschieden zwischen Patienten, die bereits früher einer Streptomycin-Medikation unterlagen und solchen, die noch nicht mit derartigen Medikamenten behandelt worden sind.

Vorbehandelt sind in der Miscomycin/Stellamycin-Gruppe 35 Patienten.

Miscomycin: SM-s + DHS-s zu gleichen Teilen

Stellamycin: SM-s + DHS-s zu gleichen Teilen

Protothenat: 40% SM-s, 40% DHS-s, 10% SM-Pantothenat, 10% DHS-Pantothenat

in der Protothenat-Gruppe 9 Patienten und in der Kanamycin-Gruppe 38 Patienten.

Die Vorbehandlung liegt zwischen wenigen Monaten bis zu 7 Jahren zurück.

Das Alter der Patienten verteilt sich folgendermassen:

zwischen 15 und 30 Jahren: 54 Patienten

zwischen 31 und 50 Jahren: 84 Patienten

zwischen 51 und 65 Jahren: 47 Patienten

über 65 Jahre: 5 Patienten.

174 der 190 Patienten waren an Lungentuberkulose erkrankt. Bei einem Teil dieser Patienten bestanden zusätzlich noch andere Organ-tuberkulosen (Harnorgane, Nebenhoden, Kehlkopf, Tonsillen, Chorio-idea, Hals-, Hilus-, Mesenterial- und Mediastinallymphknoten, Pleu-ritis und Peritonitis tuberculosa). Die übrigen 16 Patienten waren ohne Lungenbeteiligung an Lymphknotentuberkulose, Pleuritis und Peritonitis tuberculosa erkrankt.

Bei einem anderen Teil der Patienten war ausserdem Altersdiabetes, diabetogene Glomerulosklerose, Apoplexie, Hypertonie, chronische Hepatitis, Amyloidose der Nieren, Leber und Milz, Bronchialkarzi-nom, Silikose, Ulcus ventriculi diagnostiziert worden.

Die verabreichte mittlere Gesamtmedikamentenmenge beträgt für die Miscomycin/Stellamycin-Gruppe 57 g

Protothenat-Gruppe 55 g

Kanamycin-Gruppe 60 g.

Die mittlere Behandlungsdauer liegt bei $5\frac{1}{2}$ Monaten.

Die Dosierung der drei Streptomyces-Antibiotika war in der Regel dreimal 1,0 g wöchentlich. Kanamycin wurde in der ersten Woche täg-lich 1,0 g gegeben, ab der zweiten Woche dreimal 1,0 g wöchentlich.

Da die Behandlung je nach Verlauf und Befund der Erkrankung ver-schieden lange dauert, nimmt die Patientenzahl mit zunehmender Dosis ab und damit auch die für die Auswertung zur Verfügung ste-henden Audiogramme (Tab.1).

Zahl der Patienten

Dosis	bis 40 g	190
SM.-Präp.	60 g	100
	80 g	31
	100 g	2
	120 g	1
	140 g	1

Tab.1: Patientenzahl für die einzelnen Dosiswerte.

B) Ausgangshörvermögen der Patienten:

Die 190 Patienten teilen sich nach Art und Grad der Schwerhörigkeit folgendermaßen auf:

- a) 4 Patienten waren normalhörend über den Bereich aller Frequenzen.
- b) 182 Patienten hatten eine Schallempfindungsschwerhörigkeit, und zwar vor allem im Bereich der oberen Frequenzen (Tab.2).
Bei 7 von diesen 182 Patienten war das Entfernungshören für Umgangssprache auf 1-7 m, bei 35 das für Flüstersprache auf 0,5-7 m herabgesetzt.
- c) Eine reine Schalleitungsschwerhörigkeit war in keinem Fall vorhanden.
- d) 4 Patienten hatten eine kombinierte Schwerhörigkeit (Schalleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit).

Das durchschnittliche Ausgangshörvermögen der vorbehandelten Patienten unterschied sich nur unwesentlich von dem mittleren Ausgangshörvermögen der nicht vorbehandelten Patienten. Es wurde daher auf eine Unterteilung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten verzichtet.

	Frequenz in Hz						
	125	250	500	1000	2000	4000	8000
Hörverlust in db	0,2	1	2	6	16	27	38

Tab.2: Durchschnittsaudiogramm zu b)

C) Hörschädigung während der Behandlung:

Bei 67 der insgesamt 190 Patienten (35,3%) ist während der Behandlung mit Miscomycin/Stellamycin bzw. Protothenat bzw. Kanamycin keine Verschlechterung des Hörvermögens eingetreten. In 12 Fällen zeigen die Audiogramme für einzelne Frequenzen sogar ein um 5-10 db verbessertes Hörvermögen. Diese Fälle bleiben in den Auswertungen unberücksichtigt, da die Verschiebungen der Hörschwellenwerte wahrscheinlich keinen Zusammenhang zur Streptomycin-Medikation haben, sondern als Messfehler aufgefasst werden dürfen.

Bei 123 Patienten (64,7%) zeigen die während der Streptomycin-Medikation angefertigten Audiogramme eine Verschlechterung der Hörschwellenwerte vor allem in den oberen Frequenzen. Diese Hörminderung ist bei 95 Patienten (50% der Gesamtzahl der Fälle und 77% der Fälle mit einer Schädigung) nur objektiv anhand der Audiogramme feststellbar, während sich bei 28 Patienten (14,7% der Gesamtzahl und 23% der Fälle mit einer Schädigung) die Verschlechterung des Hörvermögens durch ein herabgesetztes Entfernungshören für Flüstersprache bemerkbar machte. Die Werte für Flüstersprache betrugen in diesen Fällen 1-7,5 m. Das Entfernungshören für Umgangssprache war in keinem Fall betroffen (Tab.3).

Gesamtzahl der Fälle	Schädigung	
	nicht feststellbar	feststellbar
190	67	123
		spürbar nicht spürbar
		28 95

Tab.3

Die zahlenmässige Beteiligung der Frequenzen an einer Schädigung zeigt Tab.4 .

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die Zahl einer Schädigung bei 1000 Hz sprunghaft ansteigt und sich bis 8000 Hz noch weiter erhöht.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Dosis	0 g	5	12	34	72	105	115	119
Str.-Präp.	20	4	3	11	27	36	47	66
	40	3	8	20	40	61	79	95
	60	2	5	10	26	32	41	58
	80		2	4	9	11	14	17
	100					2	2	3
	120						1	1
	140						1	1

Tab.4: Frequenzbeteiligung an der Schädigung

Die Werte in den einzelnen Spalten sind zum 0-Wert hinzugekommen. Also z.B. für 8000 Hz: 0-Wert = 119, bei 20 g = 66, d.h. es sind nach 20 g 66 Fälle hinzugekommen.

Bei der Beurteilung der Tabelle muss berücksichtigt werden, dass mit steigender Dosis die Patientenzahl abnimmt (Tab.1).

Die Gesamtschädigung der einzelnen Frequenzen in db bei dem jeweiligen Dosiswert Streptomycin-Präp rat ist in Tabelle 5 zusammengestellt.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Dosis	0 g	25	80	240	645	1610	1840	4250
Str.-Präp.	20	25	20	80	190	375	535	725
	40	25	55	125	270	625	905	1485
	60	15	30	70	145	325	480	780
	80		15	20	55	100	145	240
	100					20	25	50
	120						20	40
	140						20	35

Tab.5: Frequenzschädigung (Summenwert in db)

Die Werte in den einzelnen Spalten sind zum 0- Wert hinzugekommen.

Es muss wieder beachtet werden, dass die Zahl der untersuchten Patienten mit steigender Dosis abnimmt (Tab.1).

Den arithmetischen Mittelwert, der im Gegensatz zum Summenwert (Tab.5) auch oberhalb 40 g etwas aussagt, zeigt Tab.6 .

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Dosis	o g	5,0	6,6	7,0	9,0	15,3	24,7	35,7
SM.-Präp.	20	6,1	6,6	7,3	7,0	10,4	11,4	11,0
	40	8,3	6,8	6,2	6,8	10,2	11,4	15,4
	60	7,5	6,0	7,0	5,6	10,1	11,7	13,4
	80		7,5	5,0	6,1	9,0	10,3	14,1
	100					10,0	12,5	15,1
	120						20,0	40,0
	140						20,0	35,0

Tab.6: Mittlere Schädigung in db

Die Werte in den einzelnen Kolumnen sind zum o-Wert hinzugekommen.

Die Tabellen 4, 5 und 6 lassen erkennen, dass 8000 Hz die am meisten geschädigte Frequenz ist.

In Tabelle 7 ist die Verteilung der Schädigung auf die einzelnen db-Werte für die meistgeschädigte Frequenz - 8000 Hz - dargestellt.

		Schädigung in db													
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65-90	
Dosis	o g	3	13	11	15	5	16	3	11	5	11	1	6	15	
SM.-	20	14	24	5	7	1	2	1	2						
Präp.	40	19	28	16	16	5	5	1	2		1	2			
	60	12	10	9	11	6	2		1						
	80	4	4	3	3	3									
	100		1		2										
	120								1						
	140							1							

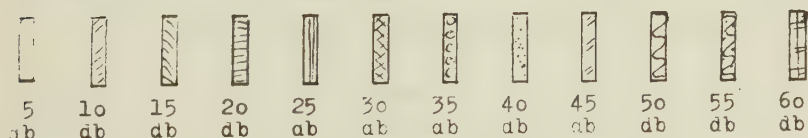
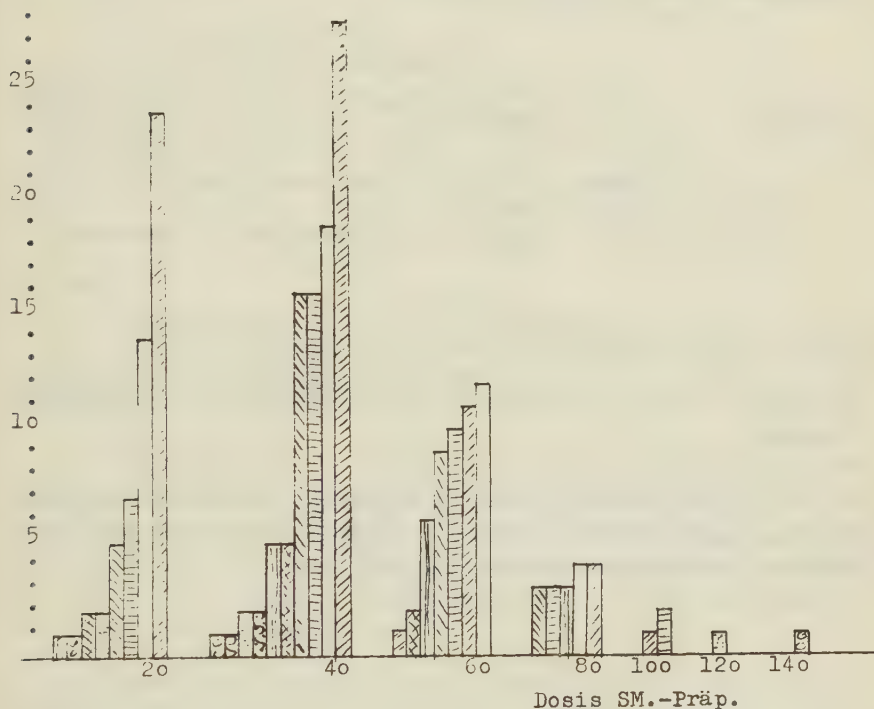
Tab.7: Verteilung der Schädigung für 8000 Hz

Die Werte in den einzelnen Kolumnen sind zum o-Wert hinzugekommen.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die Hörschädigung bei einer Dosis von 20 g Streptomycin-Präparat in den meisten Fällen 5 und 10 db beträgt. Bei einer Dosis von 40 g Streptomycin-Präparat aufwärts finden sich die meisten Schädigungen in der Höhe zwischen 5 und 20 db. Vereinzelt finden sich allerdings schon bei einer Dosis von 20 g Streptomycin-Präparat Hörverschlechterungen von mehr als 25 db.

Tab.8 zeigt eine Übersicht der Zahl der Fälle, bei denen eine Schädigung der Frequenz 8000 Hz eingetreten ist, mit jeweiliger Angabe der Verschlechterung des Hörschwellenwertes in db.

Zahl der
Fälle



Tab.8: Zahl der Fälle mit Schädigung in ab

Wie in den anderen Summenwerts -Tabellen muss auch hier die für die einzelnen Dosiswerte unterschiedliche Patientenzahl (Tab.1) berücksichtigt werden.

Die bei 123 von insgesamt 190 untersuchten Patienten während bzw. nach der Behandlung mit Streptomycines-Präparaten eingetretene Verschlechterung des Hörvermögens ist auch zu erkennen im Vergleich der Durchschnittsaudiogramme dieser Patienten vor Beginn der Streptomycin-Therapie und nach 40 g Miscomycin/Stellamycin bzw. Protothenat bzw. Kanamycin (Tab.9).

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Hörverlust	0 g	-	0,6	2	5	13	21	34
in ab bei	40 g	-	1,0	3	7	18	30	46
		-	0,4	1	2	5	9	12
Schädigung während der SM.-Behandl. in db								

Tab.9: Mittlerer Hörverlust in db nach 40 g SM.-Präp.

Die Tabelle zeigt das Ansteigen der Schädigung mit zunehmender Frequenz.

Es ist also nur in den oberen Frequenzen zu einer Hörverschlechterung gekommen, was für das Hören von Umgangssprache ohne, für Flüstersprache kaum von Bedeutung ist.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Audiogrammauswertung für die Miscomycin/Stellamycin-, Protothenat- und Kanamycin-Gruppe getrennt behandelt, um durch die Gegenüberstellung der Gruppenergebnisse feststellen zu können, ob die Streptomycin-Präparate Miscomycin/Stellamycin bzw. Protothenat bzw. Kanamycin gleich- oder verschiedenartigen Einfluss auf den Cochlearapparat besitzen.

1.) Miscomycin/Stellamycin-Gruppe:

Gesamtzahl der Fälle	Schädigung	
	nicht feststellbar	feststellbar
92	50	42
		spürbar nicht spürbar
		13 29

Tab.10

50 der 92 mit Miscomycin/Stellamycin behandelten Patienten zeigten bei den Kontrolluntersuchungen keine Veränderung des Hörvermögens.

Bei 42 Patienten (45,7%) konnte anhand der angefertigten Audiogramme eine Beeinträchtigung des Hörvermögens festgestellt werden. Und zwar ist diese Hörschädigung bei 29 Patienten (31,5% der Gesamtzahl und 69,0% der durch Miscomycin/Stellamycin geschädigten Patienten) nur aus den Veränderungen von den Hörschwellenwerten im Audiogramm zu erkennen.

Bei 13 Patienten (14,2% der mit Miscomycin/Stellamycin behandelten Patienten und 31,0% der geschädigten Patienten) macht sich das verschlechterte Hörvermögen bei der Prüfung mit Flüstersprache bemerkbar, während Umgangssprache weiterhin normalweit gehört wird.

Tab.11 zeigt eine Aufstellung der an der Schädigung beteiligten Frequenzen.

Es sind vor allem die Frequenzen oberhalb 1000 Hz, die während der Behandlung mit Miscomycin/Stellamycin betroffen waren.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
MM./St.	o g	5	9	18	26	45	49	49
Dosis	20	2	1	6	13	17	24	29
	40	2	2	7	16	29	35	39
	60	1	3	4	12	12	17	22
	80				3	3	3	5
	100							

Tab.11: Frequenzbeteiligung

Es ist zu berücksichtigen, dass die Werte in den einzelnen Spalten zum o-Wert hinzugekommen sind und dass die Patientenzahl mit zunehmender Dosis abnimmt.

Die Gesamthöhe der während der Behandlung mit Miscomycin/Stellamycin erworbenen Hörverluste in db zeigt Tab.12 .

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
MM./St.	o g	25	65	145	305	775	1305	1920
Dosis	20	15	5	45	110	195	250	320
	40	15	20	40	120	285	380	500
	60	5	15	25	45	115	175	280
	80				15	30	35	80
	100							

Tab.12: Frequenzschädigung (Gesamt-db)

Die Werte in den einzelnen Spalten sind zum o-Wert hinzugekommen.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
MM./St.	0 g	5,0	7,3	8,0	11,7	17,2	26,6	39,1
Dosis	20	7,5	5,0	7,5	8,4	11,4	10,4	11,0
	40	7,5	10,0	5,7	7,5	10,0	10,8	12,8
	60	5,0	5,0	6,2	3,7	9,6	10,2	12,7
	80				5,0	10,0	11,6	16,0
	100							

Tab.13: Frequenzschädigung (db-Mittelwert)

Die Tabellen 11, 12 und 13 lassen erkennen, dass 8000 Hz die am meisten geschädigte Frequenz ist.

Die Verteilung der Schädigungen auf die db-Werte bei den einzelnen Dosiswerten Miscomycin/Stellamycin für die meistgeschädigte Frequenz - 8000 Hz - zeigt folgende Tabelle 14 .

		Schädigung in db									
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50-90
Ml./St.	o g	1	3	7	7	1	5		4	2	18
Dosis	20	7	16	2	3			1			
	40	7	15	7	9		1				
	60	10	4	1	3	2	1	1			
	80		3	2	1						
	100										

Tab.14: Verteilung der Schädigungen

Die Werte in den einzelnen kolumnen sind zum 0-Wert hinzugekommen.

Die Schädigung, die während der Behandlung mit Miscomycin/Stellamycin zu dem schon vor der Behandlung vorhandenen Hörschaden hinzukommt, beträgt in den meisten Fällen 5-20 db.

Der Vergleich der mittleren Schädigung vor der Behandlung mit der mittleren Schädigung nach 40 g Miscomycin/Stellamycin gibt ein Bild über die Höhe des durchschnittlichen Hörverlustes, der bei den 42 durch Miscomycin/Stellamycin geschädigten Patienten eingetreten ist (Tab.15).

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Hörverlust	o g	0,5	1,5	3	7	18	31	45
in db bei	20							
	40	1,0	2,0	4	10	25	40	58
		0,5	0,5	1	3	7	9	13
		Schädigung nach 40 g Miscomycin/ Stellamycin in db						

Tab.15: Mittlerer Hörverlust in db nach 40 g Miscomycin/Stellamycin.

2.) Protothenat-Gruppe:

Gesamtzahl der Fälle	Schädigung	
	nicht feststellbar	feststellbar
		spürbar nicht spürbar
29	7	22
		3 19

Tab.16

22 (75,8%) der 29 Patienten, die mit Protothenat behandelt wurden, zeigten bei den Kontrolluntersuchungen eine Verschlechterung des Hörvermögens. Bei 19 Patienten (65,5% der Gesamtzahl und 86,3% der durch Protothenat geschädigten Patienten) ist der Hörverlust nur objektiv anhand der Audiogramme feststellbar, während bei 3 Patienten (10,3% der mit Protothenat behandelten und 13,6% der geschädigten Patienten) das verschlechterte Hörvermögen spürbar ist durch das schlechtere Entfernungshören für Flüstersprache. Bei 7 (34,1%) der 29 Patienten ist keine Beeinträchtigung des Hörvermögens festzustellen.

Wie oft die einzelnen Frequenzen an einer Schädigung beteiligt sind, zeigt Tab.17 .

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Prototh.	0 g		1	2	8	14	17	20
Dosis	20				4	10	9	12
	40		1	1	7	11	14	17
	60			1	2	5	5	8
	80				1	2	1	2
	100							
	120						1	1
	140						1	1

Tab.17: Frequenzbeteiligung

Die Gesamthöhe der während der Behandlung mit Protothenat erworbenen Hörschäden in db zeigt Tab.18 .

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Prototh.	0 g		5	15	65	180	410	665
Dosis	20				20	85	125	150
	40		5	5	40	95	165	295
	60			10	15	50	60	170
	80				10	35	20	40
	100							
	120						20	40
	140						20	35

Tab.18: Frequenzschädigung (Gesamt-db)

Es ist zu berücksichtigen, dass die Gesamtzahl der Patienten mit zunehmender Dosis abnimmt.

Die Werte in den einzelnen Kolonnen sind zum 0-Wert hinzugekommen.

Tab.19 zeigt die mittlere Frequenzschädigung in db.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Prototyl.	0 g		5,0	7,5	8,1	12,8	24,1	33,2
Dosis	20				5,0	8,5	13,9	12,5
	40		5,0	5,0	5,7	8,6	11,6	17,3
	60			10,0	7,5	10,0	12,0	20,1
	80				10,0	17,5	20,0	20,0
	100							
	120						20,0	40,0
	140						20,0	35,0

Tab.19: Frequenzschädigung (ab-Mittelwert)

Die Werte in den einzelnen Kolonnen sind zum 0-Wert hinzugekommen.

6000 Hz ist die am meisten geschädigte Frequenz (Tab.17, 18 u.19).

		Schädigung in db										
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55-70
Prototh.	0 g	2	5		2	1	2		2		2	2
Dosis	20	3	4	1	3	1						
	40	3	4	3	2	1	3		1			
	60	1		1	5		1					
	80				2							
	100											
	120								1			
	140							1				

Tab.20: Verteilung der Schädigung für 6000 Hz

Der Hörverlust, der während der Behandlung mit Protothenat zu dem schon vor der Behandlung vorhandenen Hörschaden hinzukommt, beträgt in den meisten Fällen 5-20 db (Tab.20).

Tab.21 zeigt in einem Vergleich der Durchschnittsaudiogramme vor der Behandlung und nach 40 g Protothenat den mittleren Hörverlust der 22 durch Protothenat geschädigten Patienten.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Hörverlust	0 g	-	-	0,4	3	7	18	30
in db bei	40	-	-	1,0	5	12	26	43
		-	-	0,6	2	5	8	7
Schädigung während der Protothenat-Behandlung in db								

Tab.21: Mittlerer Hörverlust nach 40 g Protothenat

3.) Kanamycin-Gruppe:

Gesamtzahl der Fälle	Schädigung	
	nicht feststellbar	feststellbar
69	20	49
		spürbar nicht spürbar
		12 37

Tab.22

20 (29,0%) der 69 mit Kanamycin behandelten Patienten weisen keine Veränderungen in den Audiogrammen auf. 49 (70,0%) Patienten zeigen während der Kanamycin-Behandlung eine Beeinflussung des Hörvermögens. Diese Schädigung ist bei 12 Patienten (17,4% der Gesamtzahl und 24,5% der durch Kanamycin geschädigten Patienten) nur anhand der Audiogramme feststellbar, bei 37 Patienten (46,4% der mit Kanamycin behandelten und 75,5% der durch Kanamycin geschädigten Patienten) auch durch das eingeschränkte Entfernungshören für Flüstersprache.

Tab. 23 zeigt, wie oft die einzelnen Frequenzen an der Schädigung beteiligt sind.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Kanam.	o g		2	14	38	47	49	49
Dosis	20	2	2	5	10	9	14	15
	40	2	5	12	17	31	30	39
	60	1	2	5	14	15	19	28
	80		2	4	6	6	10	10
	100					2	2	3

Tab.23: Frequenzbeteiligung

Die Werte in den einzelnen Spalten sind zum o-Wert hinzugekommen.

Die Abnahme der Patientenzahl mit steigender Dosis muss bei der Bewertung der Tabelle berücksichtigt werden.

Die Gesamthöhe der Hörschäden in db, die während der Kanamycin-Behandlung entstanden sind, für die einzelnen Frequenzen bei den einzelnen Dosiswerten zeigt Tab.24 .

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Kanam.	0 g		10	80	275	655	1125	1665
Dosis	20	10	15	35	60	95	160	235
	40	10	30	80	110	245	460	690
	60	10	15	35	85	160	245	360
	80		15	20	30	35	90	120
	100					20	25	50

Tab.24: Frequenzschädigung (Gesamt-ab)

Die Werte in den einzelnen Spalten sind zum 0-Wert hinzugekommen.

Tab.25 zeigt die mittlere Schädigung für die einzelnen Frequenzen bei dem jeweiligen Dosiswert.

		Frequenz in Hz						
		125	250	500	1000	2000	4000	8000
Kanam.	o g		5,0	5,7	7,3	13,9	22,9	33,9
Dosis	20	5,0	7,5	7,0	6,0	10,5	11,4	15,6
	40	5,0	6,0	6,5	6,4	7,9	15,3	17,7
	60	10,0	7,5	7,0	6,0	10,6	12,8	12,8
	80		7,5	5,0	5,0	5,8	9,0	12,0
	100					10,0	12,5	16,6

Tab.25: Frequenzschädigung (Mittelwert-ab)

Die Werte in den einzelnen Spalten sind zum 0-Wert hinzugekommen.

8000 Hz ist die am meisten geschädigte Frequenz (Tab.23,24 u.25).

Die Verteilung der Schädigungshöhe bei den einzelnen Frequenzen und Dosiswerten g Kanamycin für die meistgeschädigte Frequenz zeigt Tab.26 .

		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	-90
Kanam.	o g		5	4	6	3	9	3	5	3	6	4	
Dosis	20	4	4	2	1	1	2	1					
	40	9	9	6	5	4	1	1	1	1	1	2	
	60	1	6	7	3	4	1						
	80	4	1	1									
	100		1		2								

Tab.26: Verteilung der Schädigung für 8000 Hz

Der Hörverlust, der zu dem schon vor der Behandlung mit Kanamycin vorhandenen Hörschaden hinzukommt, beträgt in den meisten Fällen 5-20 db (Tab.26).

In Tab.27 ist der mittlere Hörverlust der 49 durch Kanamycin geschädigten Patienten durch den Vergleich der Durchschnittsaudiogramme vor und nach 40 g Kanamycin dargestellt.

		Frequenz in Hz					
		125	250	500	1000	2000	4000 8000
Hörverlust	0 g	-	-	1,5	5	13	23 34
in db bei	40	-	1	3,8	8	18	32 48
		-	1	2,3	3	5	9 14
		Schädigung nach 40 g Kanamycin					

Tab.27: Mittlerer Hörverlust nach 40 g Kanamycin.

Nur in einem kleinen Teil der Patienten (siehe auch RADENBACH, HAUCK, ROSSBERG: nur 15%) wurde vorsichtshalber Kanamycin abgesetzt.

IV. Diskussion

Die Auswertung der Ergebnisse der Vestibularis- und Cochlearisprüfungen bei Patienten, die wegen einer Tuberkulose mit Miscomycin/Stellamycin, Protothenat oder Kanamycin behandelt wurden, soll Aufschluss geben über den Zeitpunkt des Auftretens sowie Schwere einer toxischen Nebenwirkung der Streptomyces-Antibiotika auf den VIII. Hirnnerven und zur Klärung der Frage beitragen, ob die verschiedenen Streptomyces-Antibiotika unterschiedliche Ototoxizität aufweisen.

Verschiedene Autoren - GLOGOWSKI; SIMON et al.; BENITZ - berichten von einer geringeren Ototoxizität der Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Thenat-Verbindungen gegenüber Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Sulfat. Und Kanamycin sollte seiner ausserordentlich hohen Ototoxizität wegen möglichst überhaupt nicht angewandt werden (FROST et al.; EVERBERG; LECCA et al.; LUSTBERG und HAMBURGER).

Die Ergebnisse der Vestibularisprüfung wurden von Frl. M. Gerlach in einer vorausgegangenen Dissertation besprochen. Es sei hier nur nochmals erwähnt, dass keine tiefgreifenden Vestibularisschäden festgestellt werden konnten.

Die Kontrollen der Cochlearisfunktion haben gezeigt, dass Miscomycin/Stellamycin, Protothenat und Kanamycin eine signifikante schwerwiegende Schädigung des Cochlearapparates ebenfalls nicht bewirken. Die Veränderungen der Hörschwellenwerte, vor allem im Bereich der oberen Frequenzen, die im Verlauf der Behandlung mit Streptomyces-Antibiotika auftraten, sind zwar durch Miscomycin/Stellamycin bzw. Protothenat bzw. Kanamycin hervorgerufen. Wie der Vergleich der Durchschnittsaudiogramme aber zeigt, hält sich diese Verschlechterung der Hörschwellenwerte in ziemlich engen Grenzen.

Allerdings kommen in einer Beurteilung der mittleren Abweichung die vereinzelt grösseren individuellen Schwankungen nicht zum Ausdruck. Die geringfügige mittlere Schädigung darf deshalb nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch grössere Verschiebungen der Hörschwellenwerte vorgekommen sind, die ein Absetzen der Behandlung erforderlich machten und zwar bei der Anwendung aller drei Streptomyces-Antibiotika.

So wurde in einem Fall schon nach 17 g Miscomycin ein Hörverlust von 30-35 db in den oberen Frequenzen festgestellt, in einem anderen Fall zeigte sich nach 40 g Protothenat im Audiogramm eine Hörminderung von 40 db. Nach Kanamycin wurden in zwei Fällen bei einer Dosis von 35 g Hörverluste von 40-55 db beobachtet.

Das Auftreten der ersten Schädigungen des Cochlearapparates konnte bei der Gesamtdosis von 20-30 g Miscomycin/Stellamycin bzw. Protothenat bzw. Kanamycin ermittelt werden, während unterhalb dieser Streptomycines-Menge keine Verschlechterung des Gehörs festzustellen war.

Diese anfängliche Verschiebung des Hörschwellenwertes ist unterschiedlich gross. Meist bewegt sie sich zwischen 5 und 20 db, nur in Einzelfällen kommen auch Hörverluste bis zu 40 db vor. Hier wird es nicht ausreichen, der Ototoxizität der Streptomycines-Antibiotika allein die Schuld zuzuschreiben, vielmehr muss bei diesen Patienten an eine besondere individuelle Streptomycin-Empfindlichkeit gedacht werden.

Da die Verschlechterung des Hörvermögens meist nur die oberen Frequenzen und nicht den Hauptsprachbereich betraf, war sie den Patienten nicht bewusst geworden. Vereinzelt war das Entfernungshören wohl für Flustersprache eingeengt, für Umgangssprache aber unverändert geblieben.

Das Ausgangshörvermögen der vorbehandelten Patienten zeigt gegenüber dem Ausgangshörvermögen der nicht vorbehandelten Patienten keine wesentlichen Unterschiede. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass bei der vorbehandelten Patienten während der früheren Streptomycines-Behandlung keine Schädigung des Cochlearis aufgetreten ist oder nur eine Schädigung geringen Grades, die bei Mittelwertsbetrachtungen nicht ins Gewicht fällt.

Bald nach Erscheinen der ersten Berichte über die ototoxischen Nebenwirkungen des Streptomycins hat man auf verschiedene Weise versucht, diese Toxizität des Streptomycins zu vermindern. Bisher waren aber alle diese Bemühungen ohne signifikanten Erfolg. Einige Streptomycines-Präparate, z.B. Dihydrostreptomycin, Neomycin, Vio-

mycin, werden heute nur noch in besonderen Situationen angewendet, da sie sich als ganz besonders toxisch für den VIII.Hirnnerv und auch für die Niere erwiesen. In der Klinik haben sich wegen ihres therapeutischen Effektes und der guten Verträglichkeit im wesentlichen Streptomycinsulfat-Dihydrostreptomycinsulfat-Mischpräparate und Streptomycin-Pantothen säureverbindungen als die Streptomycin-Präparate der Wahl gehalten. Kanamycin nimmt vielleicht eine Sonderstellung ein. Heute neigt man dazu, in erster Linie das Streptomycinsulfat anzuwenden und erst dann auf ein anderes Streptomyces-Antibiotikum überzugehen, wenn es die Erreger-Resistenzprüfung vorschreibt.

Der Vergleich des mittleren Hörverlustes der Miscomycin/Stellamycin-Gruppe einerseits mit der Protothenat- bzw. Kanamycin-Gruppe andererseits lässt bei den von uns beobachteten Fällen keinen Unterschied erkennen. Miscomycin/Stellamycin, Protothenat und auch Kanamycin verhalten sich also in annähernd gleicher Weise gegenüber der Funktion des Cochlearis. Die vergleichende Prüfung zeigt eindeutig, dass die Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Thenat-Verbindung nicht weniger ototoxisch wirkt als das Streptomycin-Dihydrostreptomycin-Sulfat, wie in den letzten Jahren in verschiedenen Arbeiten, allerdings ohne eine vergleichende Prüfung, immer wieder behauptet wurde. Auch für das Kanamycin konnten wir in unseren Untersuchungsreihen keine eindeutig höhere Cochlearistoxizität feststellen gegenüber Miscomycin/Stellamycin oder Protothenat, obwohl in der Literatur immer wieder von der wesentlich schlechteren Verträglichkeit des Kanamycins die Rede ist.

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen aber erkennen, dass auch die Therapie mit Miscomycin/Stellamycin bzw. Protothenat bzw. Kanamycin immer die Gefahr einer toxischen Nebenwirkung auf die Funktionen des VIII.Hirnnerven in sich birgt. Diese Schädigungen können jedoch nur unter ständiger Hörkontrolle durch eine vorsichtige individuelle Dosierung der Streptomyces-Antibiotika so gering gehalten werden, dass sie in der Regel gegenüber dem therapeutischen Effekt der Streptomyces-Antibiotika in der Tuberkulose-Behandlung unberücksichtigt bleiben können.

Allerdings besteht immer die Gefahr, dass bei Beginn einer Hörschädigung auch das Absetzen des Präparates ein Fortschreiten der Hörminderung nicht aufzuhalten vermag. CAWTHORNE und RANGER; JALHO; RÜEDI et al. berichten von solchen fortschreitenden Cochlearrisschäden. Solche Fälle sind aber selten, wenn das Streptomycos-Präparat frühzeitig abgesetzt wird. Wir haben eine solche fortschreitende Hörschädigung in unseren Untersuchungsreihen nicht beobachtet.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass bei einer vorsichtigen und individuellen Dosierung der Streptomycos-Antibiotika schwerwiegende Schädigungen des Cochlearapparates vermieden werden können.

Vorsichtig und individuell kann die Dosierung bezeichnet werden, wenn folgende zwei Punkte Beachtung finden:

- 1.) Die Tuberkulose muss mit optimalen Streptomycos-Dosen behandelt werden.
- 2.) Regelmässige Funktionsprüfungen des Vestibular- und Cochlearapparates sollen die Möglichkeit geben, auch ohne das Auftreten subjektiver Beschwerden wie Schwindel und Ohrsausen, eventuell auftretende Störungen im Anfang festzustellen.

Nur so können die Patienten, bei denen die Dosis geändert oder sogar das Präparat abgesetzt werden muss, rechtzeitig ausgesondert werden, um irreparable oder gar fortschreitende Schädigungen zu vermeiden.

V. Zusammenfassung

In der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. R. Mittermaier) wurde in Zusammenarbeit mit der II. Medizinischen Universitätsklinik, Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. J. Frey) bei Patienten, die wegen einer Tuberkulose mit Streptomycies-Antibiotika behandelt wurden, in regelmäßigen Abständen vor, während und zum Abschluss der Behandlung die Funktion des Hör- und Gleichgewichtapparates geprüft. Die Ergebnisse der Hörprüfung sollen Aufschluss geben über Grad und Schwere einer eventuell auftretenden toxischen Schädigung des VIII.Hirnnerven durch Miscomycin/Stellamycin, Protothenat und Kanamycin.

In der Literaturübersicht werden die wichtigsten Arbeiten der zahlreichen Veröffentlichungen über die toxische Wirkung der Streptomycies-Antibiotika auf den VIII.Hirnnerv erwähnt.

In den eigenen Untersuchungen werden die Ergebnisse der Hörprüfungen von 190 vergleichbaren Tuberkulose-Patienten ausgewertet. Bei etwa zwei Drittel der Patienten wurde eine Veränderung des Hörschwellenwertes festgestellt. Sie betrifft in den meisten Fällen nur den Bereich der oberen Frequenzen und ist in 85% der Fälle nur im Audiogramm zu erkennen. In 15% der Fälle ist das verschlechterte Hörvermögen spürbar durch ein herabgesetztes Entfernungshören für Flüstersprache. Das Entfernungshören für Umgangssprache hat sich in keinem Fall verändert, der Hauptsprachbereich blieb also von der Schädigung unberührt.

Die Aufgliederung der Patienten in eine Miscomycin/Stellamycin-, eine Protothenat- und eine Kanamycin-Gruppe und der Vergleich der Gruppenergebnisse zeigen eine annähernd gleiche nur geringe schädigende Wirkung von Miscomycin/Stellamycin, Protothenat und Kanamycin auf den Hörapparat.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass sowohl bei einer Miscomycin/Stellamycin-, wie Protothenat- und Kanamycin-Behandlung trotz vorsichtiger Dosierung immer die Gefahr einer toxischen Schädigung des Cochlearapparates besteht. Der mittlere Hörverlust für die meistbetroffene Ton-Frequenz (8000 Hz) beträgt zwar nur

maximal 15 db. Dieser Mittelwert verbirgt jedoch die vereinzelt aufgetretenen grösseren Schädigungen. Bei einer Behandlung mit den verschiedenen Streptomyces-Antibiotika kann daher auf die regelmässige Funktionsprüfung des VIII.Hirnnerven nicht verzichtet werden, wenn der Zeitpunkt für die Änderung der Dosis bzw. für das Absetzen des Präparates rechtzeitig erkannt werden soll.

Unter Berücksichtigung gerade des Gehörorgans wird gegenwärtig schon vielfach der Standpunkt eingenommen, das am wenigsten toxische Streptomycin-Sulfat zu verwenden und nur dann auf die anderen Streptomyces-Antibiotika überzugehen, wenn es aufgrund der Erreger-Resistenzprüfung erforderlich ist.

VI. Literatur

- BARR, B., FLOBERG, L.-E.,
HAMBERGER, C.-A., KOCH, H.J.:
Otolological Aspects of Streptomycin
Therapy,
Acta oto-laryng., Suppl. 75, (1949),
5-11.
- BENHAMOU, E. and SITBON, J.:
Labyrinthe et streptomycine,
Ann. d'oto-laryng., 66, (1949), 267-280.
- BENITZ, CH.:
Otol. Unters. an Tuberkulosekranken vor,
während und nach der Behandlung mit The-
naten.
Vortrag, Tag. Dtsch. Ges. HNO-Ärzte,
Bad Harzburg (1956).
- BLOCH, A. and ZHA, J.:
Remarques sur la streptomycino-therapie
en O.R.L., incidents et accidents coch-
leo-vestibulaires au cours du traite-
ment,
Ann. d'oto-laryng., 67, (1950), 481-486.
- BLOHMKE, A.:
Über Schädigungen des 8. Hirnnerven bei
Streptomycin-Behandlung,
Z. Oto.-Rhino.-Laryng., 29, (1950), 121.
- BROWN, H.A. and HINSHAW, H.C.:
Toxic reaction of streptomycin on eighth
nerve apparatus,
Proc. Staff. Meet., Mayo Clinic, 21,
(1946), 347-382.
- CAUSSE, R.:
Action toxique vestibulaire et cochle-
aire de la streptomycine au point de
vue experimental,
Ann. oto-laryng., 66, (1949), 518-538.
- CAWTHORNE, T., RANGER, D.:
Toxic effect of SM upon balance and
hearing,
Brit. med. J., 1444, (1957).
- CHASE, J.S.:
Toxic effects of streptomycin on eighth
nerve,
Am. Rev. Tuberc., 56, (1947), 418-419.
- CLINE, HOUSEWORTH, PITTS:
Ototoxicity from Intermittent Strepto-
mycinsulfat,
Therapy of Pulmonary Tuberculosis,
Arch. of Otolaryng., 59, (1959), 100.
- COHEN, S.S., JOHNSON, L.,
LICHTENSTEIN, M., LYNCH, W.:
A comparative study of SM and DSM in
pulm. tuberculosis,
Am. Rev. Tuberc., 68, (1953), 229-237.
- O'CONNOR, J.B., CHRISTIE, F.J.,
HOWLETT, K.S.:
Neurotoxicity of dihydrostreptomycin,
Effects of longer-term therapy,
Am. Rev. Tuberc., 63, (1951), 312.
- DON, C., GREGORY, J.:
Toxicity of the Dihydrostreptomycin-
Sulfat for the Auditory nerve,
Lancet, 262, 6698, 72 (1952).
- ESCHLER, F. and RUPP, F.:
Die Schutzfunktion des Vitamin A bei
Streptomycin-Intoxokation,
Acta oto-laryng., 43, (1953), 311-321.

- DVORBERG, G.: Den ototoksiske effect af kanamycin, Ugeskr. Laeg., 121, (1959), 617-619.
- FALLENFLETH, G.: Impaired hearing following dihydrostreptomycin therapy, Nord. med., 48, (1952), 1033-1037.
- FARRINGTON, R.F., HULL-SMITH, H., BUNN, P.A., MCJENNOTT, W.: Streptomycin-toxicity, J. amer. med. assoc., 134, (1947), 679.
- FOWLER, E.P., FEIND, C.R.: Toxicity of streptomycin for the auditory and vestibular mechanisms, Acta oto-laryng., 78, (1949), 193-197.
- FROST, J.O., DALY, J.F., HAWKINS, J.E.: The ototoxicity of kanamycin in man, Antibiot. Ann., 1958/59, 700-707.
- FROST, J.O., HAWKINS, J.E., DALY, J.F.: Kanamycin: II. Ototoxicity, Amer. Rev. Res. Dis., 82, (1960), 23-30.
- GERLACH, M.: Das Verhalten der vestibulären Erregbarkeit während der Anwendung verschiedener Medikamente aus der Reihe der Streptomycines-Antibiotika in der Tuberkulose-Behandlung, med. Diss., Frankfurt, (1962).
- GLOGOWSKI, G.: Die Auswirkungen der Toxizitätsminderung von DSM auf die Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulosen, Die Medizinische, 33/34, (1955), 1121-1126.
- GLORIG, A.: The effect of dihydrostreptomycin-hydrochloride and -sulfat on auditory mechanism, Ann. Otol. Rhinol. und Laryng., 60, (1951), 327.
- GLORIG, A., FOWLER, E.P.: Tests for labyrinth function following streptomycin therapy, Ann. Otol. Rhinol. u. Laryng., 56, (1947), 379-384.
- VAN GOLDSSENHOVEN, F., SEEVERS, R.: Gravité et importance des troubles auditifs dans les cures prolongées à la DSM, Schweiz. med. Wschr., 80, (1951), 1021.
- GRAF, K.: Die Schädigungen des Vestibularis und Cochlearis durch Streptomycin, Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat., 52, (1940), 408-412.
- GRAF, K.: Streptomycinaoosierung und neurotoxische Nebenwirkungen, Schweiz. med. Wschr., 79, (1949), 793-799.
- GREVEN, H.: Die toxische Wirkung von Streptomycin auf den Cochlear- und Vestibularapparat, Zschr. Laryng. Rhin. Otol., 32, (1953), 109-117.

- HANSON, H.V.: Treatment of endolymphatic hydrops (Menier's disease) with streptomycin, Ann. Otol. Rhin. u. Laryng., 60, (1951), 676-691.
- HECK, W.E., LYNCH, W.J., GRAVES, H.L.: Verminderte Neurotoxizität bei der Behandlung der Tbc. durch kombinierte Streptomycin-Therapie, Acta oto-laryng., 43, (1953), 416.
- HEILMEYER, L.: Über die Dosierung von Kanamycin zur Vermeidung von Hörschäden, Dtsch. med. Wschr., 85, (1960), 158.
- HINSHAW, H.C., FELDMAN, W.H.: Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis, Proc. Staff Meet. Clin. Soc., 20, (1945), 313.
- HINSHAW, H.C., HECK, E.: Exhibit at Annual Conference of National Tuberculosis Association, Los Angeles, Mai 1954.
- HÖH, G.: Streptomycinschäden des Nervus vestibularis und deren Rückbildungsfähigkeit, Z. Laryng. Rhin. Otol., 31, (1952), 223.
- JATHO, K.: Cochlearschäden bei Streptomycinbehandlung, Arch. Ohren-Nasen- und Kehlkopf., 158, (1950), 409-414.
- JATHO, K.: Über neurotoxische Schäden bei der SM-Behandlung, Klin. Wschr., 29, (1951), 200-201.
- JONGKEES, L.B.W., HULK, J.: The action of streptomycin on vestibular function, Acta oto-laryng., 38, (1950), 225-232.
- KAHL, M.: Über das Auftreten vermehrter Hörschäden bei der kombinierten intralumbalen und intramuskulären Anwendung des Dihydrostreptomycins, Dtsch. med. Wschr., 76, (1951), 944-945.
- KRAHL, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Ototoxizität von Kanamycin und Möglichkeiten ihrer Prophylaxe, HNO Wegweiser, 10, (1962), 178-180.
- KRAHL, P.: Streptomycine-Antibiotika, Nierenfunktion und Ototoxizität, Med. Welt, 11, (1961), 520-523.
- KUHN, L.: Nervus-VIII-Schäden bei Streptomycinbehandlung, Ärztl. Wschr., (1950), 677-679.
- LECCA, G.G., TERRY, J., MAGGIOLA, L.: Ototoxicity of kanamycin, J. Amer. med. Ass., 170, (1959), 2064-2068.

- LUMSDEN, E.G.S., POWELL, R.: Ototoxicity of a mixture of streptomycin and dihydrostreptomycin, *Tubercle*, 34, (1953), 324.
- LUSTBERG, A., HAMBURGER, M.: Eight nerve deafness after administration of kanamycin, *J. Amer. med. Ass.*, 170, (1959), 806.
- MAHADY, S.C.F., ARMSTRONG, F., A comparative study of SM and DSM in pulmonary tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 68, (1953), 238-248.
- HORTON, R., LINCOLN, N.S., BECK, F.: Gereinigtes Dihydrostreptomycin, *Am. Rev. Tuberc.*, 73, (1956), 776.
- MAJER, E.H.: Ergebnisse der Cochlear- und Vestibularprüfung nach SM-Behandlung, *Wien. klin. Wschr.*, 60, (1948), 844.
- OMBREDANNE, M.N., GODDE: Trois cas de surdité d'apparition très tardive après streptomycino-thérapie, *Ann. oto-laryng.*, 68, (1951), 295-300.
- RADENBACH, K.L., HAUCK, S., ROSSBERG, G.: Möglichkeiten und Grenzen der Tuberkulose-Behandlung mit Kanamycin, *Beitr. Klin. Tuberk.*, 125, (1962), 78-96.
- RÜEDI, L.: Therapeutic and toxic effects of streptomycin in otology, *Laryngoscope*, 61, (1951), 613-636.
- RÜEDI, L., GRAF, K., TSCHIRREN, B.: Vorläufige Mitteilungen über die toxische Wirkung von Neomycin auf das Gehörorgan des Meerschweinchens, *Schweiz. med. Wschr.*, 83, (1953), 951-953.
- RÜEDI, L., ESCHER, F., LUTHY, F.: Toxische Wirkungen des Streptomycins, *Acta oto-laryng.*, Suppl. 78, (1949), 66.
- RÜEDI, L. and others: Weitere Befunde über die toxischen Wirkungen von Streptomycin und Chinin am Gehörorgan des Meerschweinchens, *Bull. Schweiz. Akad. med. Wissensch.*, 7, (1951), 276-294.
- SIMON, K.: Viomycin-Pantothenat in der Behandlung der Lungentuberkulose von Kindern und Jugendlichen, *Tbc.Arzt*, 109, (1956), 539.
- THOMAS, J.A.B.: Toxic effect of streptomycin on VIII cranial nerve, *J. Laryng.+Otol.*, 65, (1951), 472-476.
- VYSLONZIL, E.: Später Streptomycinschaden des Nervus cochlearis bei primärer Lärmschwerhörigkeit, *Wien. klin. Wschr.*, 67, (1955), 846-847.

WECHSELBERG, H.:

Klinische Pharmakologie und Toxikologie
des Streptomycins,
Erg. inn. Med. und Kinderheilk., 2,
(1951), 713.

WIER, J.A., STOREY, P.B.,

Ototoxicity from intermittent strepto-

CURRY, F.J., SCHLIESS, J.M.:

mycintherapy on pulmon tbc,
Dis. of Chest, 30, (1956), 628.

Lebenslauf

Am 24.5.37 wurde ich in Konstanz geboren als Tochter von Dr.med.dent. Julius Walser und seiner Ehefrau Paula geb.Eck. Ich besuchte die Volksschule und das Gymnasium in Radolfzell, wo ich am 24.3.56 die Reifeprüfung ablegte. Anschliessend studierte ich an der Universität Tübingen Zahnheilkunde und bestand dort im Herbst 58 die zahnärztliche Vorprüfung. Nach zwei Semestern an der Medizinischen Akademie Düsseldorf kehrte ich wieder an die Universität Tübingen zurück und brachte mein Studium nach dem Wintersemester 60/61 mit dem Staatsexamen zum Abschluss.

Von Nov.61 bis Okt.62 absolvierte ich als Gastzahnärztin in der Kieferorthopädischen Abteilung der Universitätszahnklinik "Carolinum", Frankfurt/Main das klinische Jahr zur kieferorthopädischen Fachausbildung. Seit Februar 63 setze ich diese in einer kieferorthopädischen Fachpraxis fort.

Brigitte Künze

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Prof. Dr. Dr. E. Fröhlich	Zahnheilkunde
Prof. Dr. Dr. K. Häupl	Zahnheilkunde
Priv.doz. Dr. L. Grün	Hygiene
Prof. Dr. G. Grundmann	Chirurgie
Prof. Dr. F. Hahn	Pharmakologie
Priv.doz. Dr. R. Herrmann	Hals-Nasen-Ohren-Hk.
Priv.Do. Dr. K. Kremer	Chirurgie
Prof. Dr. Erich Letterer	Pathologie
Prof. Dr. P. Pulewka	Toxikologie
Prof. Dr. G. Stüttgen	Hautkrankheiten
Priv.doz. Dr. E. Zeh	Innere Medizin

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotinsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Schädigungen der Hörfunktion infolge der Behandlung mit Streptomycinen"

in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Frankfurt/M. unter Leitung von Prof. Dr. R. Mittermaier mit Unterstützung durch Prof. Dr. G. Rossberg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Düsseldorf, den 25. Mai 1963

Brigitte Klinges geb. Weber

